

Patent Literature Info

<b>Application Number</b>	94112257
<b>Publication Number</b>	1105994
<b>Approval Number</b>	1035672
<b>Application Date</b>	1994.08.08
<b>Publication Date</b>	1995.08.02
<b>Approval Pub. Date</b>	
<b>Granted Patent Date</b>	
<b>Granted Pub. Date</b>	1997.08.20
<b>Title</b>	Preparation method of 3-(methyl-imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone
<b>Intl. Class. Nr.</b>	C07D233/64; C07D209/86
<b>CaTegory Class. Nr.</b>	18D; 16D
<b>PRiority Data</b>	
<b>COuntry &amp; City Code</b>	31
<b>Applicant(s) Name</b>	Shanghai Medical Univ.; Shanghai Medical Univ.
<b>Postal Code</b>	(200032)
<b>Inventor(s) Name</b>	Dong Jichang; Dong Jichang
<b>Attorney &amp; Agent</b>	WU GUIQIN
<b>Agency Code</b>	31116The Patent Agency of Shanghai Medical University
<b>Agency Address</b>	(200032)No.138 Medical College Road, Shanghai
<b>Microfiche Nr.</b>	
<b>Legal Status</b>	Granted patent
<b>Finishing result</b>	
<b>Document Page(s)</b>	004
<b>Figure Page(s)</b>	
<b>Amount of claim(s)</b>	003
<b>Abstract</b>	The process for preparing a medical heterocyclic compound, 3-(methyl imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield.



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94112257.3

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D233 / 64

[43]公开日 1995 年 8 月 2 日

[22]申请日 94.8.8

[71]申请人 上海医科大学

地址 200032上海市医学院路138号

[72]发明人 董纪昌

[74]专利代理机构 上海医科大学专利事务所

代理人 吴桂琴

C07D209 / 86

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 3-(甲基咪唑基)甲基-四氢-吡啶酮新的  
制备方法

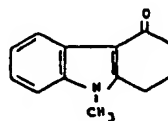
[57]摘要

本发明涉及一种医药用杂环化合物新的制备方法。

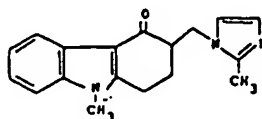
本发明是用化学结构式 (II) 为原料, 一步反应,

制备化学结构式 (I) 的化合物的方法。

本发明所涉及的方法, 缩短了反应步骤, 简化了工序, 减少了操作程序, 降低成本, 提高得率, 有利于工业生产。



a0

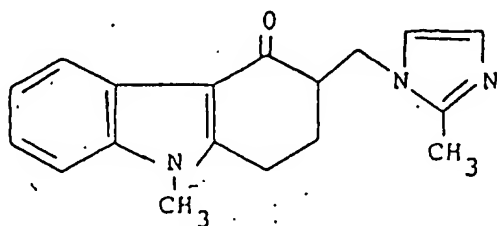


ω

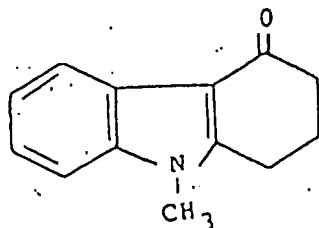
(BJ)第 1456 号

# 权 利 要 求 书

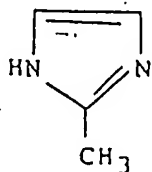
1 一种制备式 (I) 化合物《3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 吡唑酮新的制备方法》的方法,



其特征是用式 (II) 的化合物为原料,



在仲胺类或它的盐和甲醛溶液或它的聚合物作用下, 与式 (III) 的化合物或它的盐进行反应, 生成式 (I) 的化合物。



2 根据权利要求(1)的方法, 用式 (II) 的化合物与反应物直接进行反应; 或用无机酸、有机酸; 或用酸性离子交换树脂作催化剂进行反应。

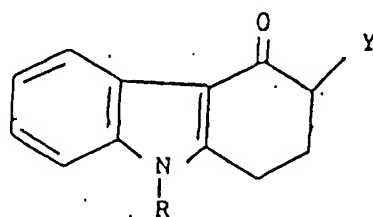
3 根据权利要求(1)的方法, 其反应在极性或非极性的有机溶剂中进行。

# 说明书

## 3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 吡唑酮新的制备方法

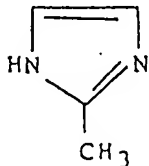
本发明是一种医药用杂环化合物新的制备方法。

已有文献报道 (Eur. J. Cancer Cim Oncol Vol. 25, Suppl 1 pp s61; 中国医药工业杂志, 1993, 24 (4), 145), 是用通式 IV 化合物为原料,

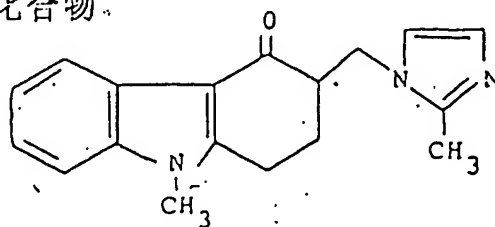


(式中  $R=H, -CH_3$ ; Y 表示一个活性取代基)

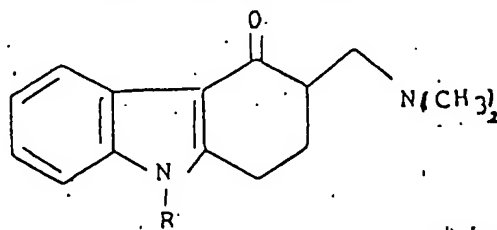
与式 (III) 2-甲基咪唑或其盐反应,



制备成式 (I) 化合物。

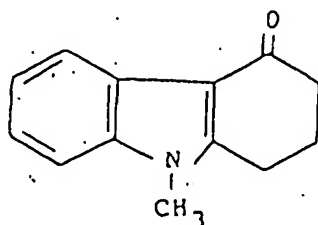


若通式 IV 中  $Y = -CH_2N(CH_3)_2$ , 即式 (V) 的化合物。



(式中  $R=H, -CH_3$ )

已有文献报道制备式 (V) 化合物的方法 (J. Med. Chem., Vol16, No. 8, P875, 1972), 是用式 (II) 的化合物



与盐酸甲胺和多聚甲醛反应制备成式 V 的化合物。

本发明提供一种《3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 咪唑酮新的制备方法》，式 (I) 化合物的制备可以不通过有一个活性取代基的式 (IV) 化合物，而是用没有 Y 活性取代基的式 (II) 化合物。用式 (II) 化合物与仲胺类或它的盐、甲醛溶液或它的聚合物及式 (III) 2 - 甲基咪唑或它的盐直接一步反应制备成式 (I) 的化合物。本发明新的制备方法在生产上可缩短反应步骤，简化溶剂萃取分离，分步精制纯化等工序，由此，减少了溶剂的用量40%，降低了生产成本，而且产量提高30%左右。用酸性离子交换树脂催化此类反应是一种新的方法，反应条件缓和，而且可方便地用过滤方法从反应体系中除去，生成的产物颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，仲胺类用通式为  $R_1R_2NH$  表示： $R_1R_2$  可以相同或者不相同，各代表低级烷基、芳基或芳烷基，或  $R_1$  和  $R_2$  和氮原子一起相互连结成一个 5 个原子或 6 个原子的环。其中以盐酸二甲胺为好。

在本发明所涉及的方法中，甲醛溶液或它的聚合物，其中以多聚甲醛为好。

在本发明所涉及的方法中，用极性或非极性溶剂，包括醇（甲醇、乙醇等低级脂肪醇）；酮（丙酮、甲乙酮等）；酯（醋酸乙酯）；酰胺（二甲基甲酰胺）；卤代链烷烃（氯仿、二氯甲烷等）；或它们的混合物。其中以醇类为好。

在本发明所涉及的方法中，用无机酸（盐酸、磷酸、硫酸等）；有机酸（甲酸、乙酸、丙酸等），或用离子交换树脂（磺酸型、羧酸型、磷酸型）进行催化。其中以磺酸型离子交换树脂催化为好。用离子交换树脂进行催化，反应后能方便地用过滤方法除去，便于生产操作，且反应液的颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，反应温度可选择在20-140℃范围内进行。其中以80-130℃为好。反应时间在80-200小时，其中以100-150小时为好。

本发明制备成式（I）的化合物用常规成盐的方法，用盐酸在溶剂中制备成式（I）含结晶水的盐酸盐。该化合物可用于治疗肿瘤病人由于化疗、放疗引起的恶心、呕吐的副作用。

下列实例说明本发明，但本发明不受实例所限制，温度用摄氏度（℃）表示。熔点测定用毛细管法。

#### 实例1：

2,3-二氢-9-甲基-1H-咪唑-4-酮（式Ⅱ）3.0克、多聚甲醛3.0克、盐酸二甲胺6.0克、2-甲基咪唑3.0克及732型号离子交换树脂6.0克于138毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内。反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式（I）化合物1.8克，熔点229-30℃。

#### 实例2：

式（Ⅱ）化合物1.0克、多聚甲醛1.0克、盐酸二甲胺2.0克、2-甲基咪唑1.0克、浓盐酸1.0毫升于46毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内，反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式（I）化合物0.4克，熔点230-31℃。

**实例 3：**

式 (Ⅱ) 化合物 0.6 克、多聚甲醛 1.0 克、盐酸二甲胺 2.0 克、2 - 甲基咪唑 0.5 克于 23 毫升乙醇中，加热温度在 50-140 °C 范围内，反应时间在 80-200 小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式 (I) 化合物 0.1 克，熔点 229-30 °C。

**实例 4：**

式 (I) 化合物 0.1 克、异丙醇 7 毫升，在室温搅拌状态下，逐渐滴加浓盐酸 10 滴。继续搅拌 2 小时，抽滤干燥，得式 (I) 化合物含结晶水盐酸盐白色结晶 0.1 克，熔点 175-6 °C。

Chinese Patent 94 112257 (CN 1105994A)

(The patent disclosed a process for preparing compound **I** features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield).

Example 1:

A mixture of 3.0 g compound **II**, 3.0 g paraformaldehyde, 6.0 g dimethyl amine HCl salt, 3.0 g compound **III** and 6.0 g ion-exchange resin (type 782) in 138ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140<sup>0</sup>C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 1.8 g compound **I** was obtained with mp. 229-230<sup>0</sup>C.

Example 2:

A mixture of 1.0 g compound **II**, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 1.0 g compound **III** and 1.0 ml concentrated HCl in 46 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140<sup>0</sup>C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.4 g compound **I** was obtained with mp. 230-231<sup>0</sup>C.

Example 3:

A mixture of 0.5 g compound **II**, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 0.5 g compound **III** in 23 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140<sup>0</sup>C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.1 g compound **I** was obtained with mp. 229-230<sup>0</sup>C.

Example 4:

A mixture of 0.1 g compound **I** in 7 ml isopropanol was stirred at room temperature. 10 drops concentrated HCl was added dropwise. After further stirring for 2 hours it was concentrated to obtain a white crystal of compound **I** HCl salt, hydrate (0.1 g, mp. 175-6<sup>0</sup>C).